

Válaszok Prof. Dr. Csanádi Zoltán, az MTA doktora, klinikaigazgató opponensi véleményére

Mindenekelőtt köszönetemet fejezem ki doktori értekezésem részletes, kritikus, de objektív bírálatáért. Köszönöm a munkássággal és a dolgozatommal kapcsolatos elismerő szavakat, valamint a gondolkodásra ösztönző észrevételeket, kérdéseket. Külön köszönöm a magyaros szóhasználattal kapcsolatos javaslatait, a megjegyzésekkel teljes mértékben egyetértek, az angol nyelvű tükörfordítás szerinti elektróda nélküli pacemaker fogalma helyett a pacemaker kapszula elnevezést fogom alkalmazni.

Az opponensi véleményben megfogalmazott észrevételekre, kérdésekre azok sorrendjében válaszolok.

1., Riata elektróda hiba

Kérdés: Van-e adat arról, hogy jelenleg hány RIATA-elektróda lehet még betegen Magyarországon, illetve világszerte? Javasol-e speciális utánkövetési technikát ezeknél a betegeknél, esetleg az elektróda rutinszerű cseréjét?

A gyártó, korábban St. Jude Medical, jelenleg Abbott honlapján (www.riatacommunications.com) található adatok alapján 2013-ig világszerte 156 100 betegbe ültettek be 8F átmérőjű, és 70 600 betegbe 7F Riata átmérőjű elektródát. A visszaküldött, hibás elektródák és röntgen felvételekre alapuló elemzések alapján a vezetődrot kilépés különböző okai közül a „belülről kifelé kidörzsölt” mechanizmust a 8F elektródák esetében 1,44%-ban, a 7F elektródák esetében 0,56%-ban észlelték. Más prospektív, utánkövetést és szoros kontrollt alkalmazó vizsgálatok az egyes elektróda modellek és az utánkövetés módja és időtartama alapján jelentős eltérést mutattak a hibás elektródák arányát tekintve: 3 éves szoros kontroll ismételt röntgen átvilágítással: 7F Riata ST elektróda: 4,3% (4,4 ± 1,0 év) illetve 8F Riata elektróda: 30,2% (6,3 ± 1,4 év) (Hayes 2013). A jelenleg még érintett betegek számára csak közelítő becslést lehet adni. Angliai adatbázis alapján az ICD beültetésen átesett betegek 5 éves túlélése 64%, a CRT beültetésen átesett betegek esetén ez 58% (Bottle, 2021). Korábbi, nagyobb adatelemzés szerint mely 186 000 ICD-t vagy CRT-D-t kapott beteg túlélését elemezte az öt éves túlélés ICD esetén 68%, CRT- D esetén 54% (Saxon 2010). Tekintve, hogy a Riata elektróda 2011 után nem került beültetésre, a ma még potenciálisan aktív elektródák tekintetében az ICD, CRT beültetésen átesett és St. Jude Medical eszközt kapott betegek 10 év feletti túlélését kel megbecsülni, ami 25-30% alatti érték lehet. A beültetési számok, a betegek várt túlélési statisztikája és az elektróda hiba előfordulási arányai alapján becsülve világszerte a még aktív 8F Riata elektródák száma 20 000, a 7F Riata elektródák száma is a 18 – 20 000 körüli nagyságrendben lehet.

Magyarországon a St. Jude Medical által gyártott ICD és CRT-D készülékek a 2010-es évek elejétől kezdtek nagyobb számban elterjedni, szerencsére döntő részben már a kezdetektől Durata elektródák kerültek beültetésre. A gyártó tájékoztatása szerint csak néhány, 3-4 db Riata elektróda került Magyarországon beültetésre. Ezen betegek esetében elektródatörésről nem tudunk, de szoros követés nem történt.

Az aktív Riata elektródával élő betegek esetén a javasolt diagnosztikai eljárást részletesen szintén az Abbott honlapon található 4 oldalas pontos leírás részletezi (Lead monitoring consideration). Ennek főbb pontjai: A beteg lehetőség szerint legyen otthoni telemetriás rendszerrel is követve (Merlin.net). Az elektróda impedancia riasztási küszöbökét az impedancia trend szélső értékeit figyelembe véve szűkre kell állítani: a sokk impedancia esetén ± 25 Ohm tartománnyal, a pacing impedancia esetén 200 és 1000 Ohm értékekre. A jobb kamrai autocapture funkció legyen bekapcsolva. A javaslat ugyan nem tartalmazza, de telepcsere előtt célszerű az elektródát két irányból megfelelő nagyítással átvilágítani, és elektróda kilépés észlelése esetén új ICD elektródát beültetni. A telepcserénél egy ICD sokk teszt elvégzése mérlegelendő az Abbott javaslata szerint, esetleges rejtett szigetelési hiba felderítése céljából.

Elektróda szigetelési hiba esetén új ICD elektróda beültetése javasolt. Telepcsere szükségessége esetén röntgen átvilágítással felismert, de elektromos hibát még nem mutató elektróda hiba esetén új sokk elektróda beültetése javasolt. Elektromos hibát nem mutató, csak röntgen átvilágítással észlelt vezetődrót kilépés esetén szoros kontroll, otthoni telemetriás utánkövetés megfelelő, csak egyéb ok – telepcsere, upgrade - miatt szükségessé váló ismételt műtét esetén javasolt új elektróda beültetése. Rutinszerű sokk elektróda csere nem javasolt.

2., Reszinkronizációs kezelés

Bíráló rámutatott arra, hogy a reszinkronizációs kezelés szövődményei részben említettem meg a non-responder státuszt. Teljes mértékben egyetértek azzal, hogy a non responder státusz nem tekinthető szövődménynek. Annak háttérében azonban alkalmanként észlelhetünk valamely, ismételt műtéti beavatkozást igénylő szövődményt, döntően bal kamrai elektróda revíziót igénylő működési hibát. Valóban szerencsésebb lett volna a non responderitást külön alfejezetben tárgyalni.

Kérdés: A CRT mellett a jobb kamrai elektródák kimozdulási arányát is magasabbnak találták, mint az egy- és kétüregű ICD-k esetén. Ezt mivel magyarázza?

A CRT- ICD-k esetén a vizsgált beteganyagban valóban kissé magasabb arányban észleltünk jobb kamrai elektróda revíziót igénylő szövődményeket. Az elektróda hibák értelmezése céljából az értekezésből kiemeltem a jobb kamrai és jobb pitvari elektróda hibákkal kapcsolatot táblázatot (10. táblázat, 68. oldal) és kiegészítettem a beteg-évre vetített százalékokkal. Valóban megfigyelhető, hogy a jobb kamrai elektróda kimozdulás aránya 1,2%,

szemben a VVI ICD-nél tapasztalt 0,3% és DDD ICD-nél észlelt 0,44% értékekkel. Az elektróda hiba többi okai hasonló tartományban vannak a három betegcsoportban.

	VVI ICD	DDD ICD	CRT ICD
Betegek	453	234	129
Beteg- év	1267	682	169
Összes elektródahiba	43 (3,4%)	21 (3,1%)	17 (10,0%)
Jobb kamrai elektróda	43 (3,4%)	13 (1,9%)	8 (4,7%)
Kimozdulás	4 (0,3%)	3 (0,44%)	2 (1,2%)
Exit blokk	4 (0,3%)	4 (0,59%)	1 (0,59%)
Oversensing	15 (1,2%)	5 (0,73%)	2 (1,2%)
Elektródatörés	20 (1,6%)	1 (0,15%)	3 (1,8%)
Jobb pitvari elektróda		5 (0,7%)	2 (1,2%)
Kimozdulás		4 (0,6%)	2 (1,2%)
Exit blokk		-	-
Oversensing		1 (0,1%)	-
Elektródatörés		-	-

1. Táblázat. Elektróda szövődmény miatt szükséges ismételt sebészi beavatkozások száma beteg-évre vetítve

A magasabb jobb kamra kimozdulási arány háttérében állhat egyrészt az alacsony esetszámból adódó szórás, mivel ± 1 eset ezen a ponton $\pm 0,6\%$ eltérést eredményezhet a rövidebb CRT utánkövetési idő miatt. Másik magyarázat lehet, hogy a CRT- D beültetés során a 3 elektróda beültetése során anatómiai okok (nagyobb mértékben károsodott pitvari és kamrai szívizomzat, szűk műtéti terület) miatt nem csak a bal kamrai elektróda beültetése lehet nehéz de a jobb kamrai és jobb pitvari elektróda beültetése és rögzítése is kihívást jelenthet. Erre utalhat az a jel, hogy nem csak a jobb kamrai, hanem a jobb pitvari elektróda kimozdulási aránya is magasabb a VVI vagy DDD ICD-t kapott betegekhez képest.

3., Micra pacemaker beültetés technikája és beültetési tréning

Kérdés: Milyen beavatkozási szám eléréséig volt jelen proktor, vagy minden esetben központi kiképzés keretében tréningezett első operátor a beavatkozásoknál? Nem gondolja-e, hogy ilyen típusú beavatkozások első eseteinél a proktoráció minősége meghatározóbb a vizsgált paraméterek alakulása szempontjából, mint a training helye?

A Micra pacemaker beültetési technikáját szándékosan aprólékos részletességgel tárgyaltam a dolgozatban mely egy gyakorlott, pacemaker beültetést és szív elektrofiziológiai vizsgálatot is végző kardiológus számára indokolatlanul hosszú. Magyarországon a tercier elektrofiziológiai centrumok meghatározó képviselői kiemelkedő színvonalon képzettek.

Számos európai centrumban végzett proktorálásom során azonban azt tapasztaltam, hogy az implantációt elkezdő kollégák nagyon eltérő háttérrel és tapasztalattal rendelkeznek. Emiatt a képzés és proktorálás során a leírthoz hasonló részletességgel kerül tárgyalásra a beültetés technikája. Mindezekon túl a beültetés körüli lehetséges szövődmények minimalizálása céljából az első beültető centrumok által gyűjtött tapasztalatok nagy gondossággal kerültek gyűjtésre és elemzésre, ezáltal a beültetés egyes lépéseit folyamatosan optimalizálni lehetett. A gyártó által ajánlott eljárásrend nagyon sok esetben a beültető orvosra bízta az egyes lépések elvégzését, ennek pontosítását és leírását végezte az első proktor munkacsoport (El-Chami 2016).

A Micra (Reynolds 2016) vizsgálat alatt (726 beteg) a beültetést végző centrum első operátora minden esetben központi képzés keretében tréningezett, és az egyes centrumokban a második vagy harmadik operátor részesült helyi képzésben. A központi, laboratóriumi tréningen részt vett 55 orvos összesen 515 beültetést kísérelt meg. További 39 orvos, 37 centrumban helyi tréningen vett részt és 211 beültetést kísérelt meg (El-Chami 2017). Az értekezésben leírt két féle tréning módszer megkülönböztetése céljából a helyszín fogalmát választottuk. A két tréning közötti különbség ezzel szemben elsősorban nem a helyszín, hanem a tréning elemeiben mutatkozott. A központi tréning, mely egyben az első proktorok tréningje is volt egyben, az elméleti, szív modell és szimulátor tréningen túl a nagytestű állat modellen valamint holttesten végzett tréninget is magába foglalta. A helyi tréning ezzel szemben csak az elméleti, szív modell és szimulátor tréninget, valamint helyi proktorálást jelentette. A Micra vizsgálat során a centrum indításának feltétele volt, hogy az első operátor központi, proktori szintű tréningen vegyen részt. A későbbiekben, a beültetés egyes lépései és a proktorálási folyamat optimalizálását követően a vizsgálat lezárása után új beültető centrum indítása – már egyszerűsített tréning és proktor segítségével megvalósulhatott. Összességében a talán túl óvatosnak is tartható képzési, proktorálási folyamat is szerepet játszhatott abban, hogy a Micra pacemaker beültetések elterjedése mellett a szövődmények mértéke nem változott, a szívfal sérülésével járó szövődmények száma pedig csökkent (El-Chami 2018) a kereskedelmi forgalomba hozatalt követően.

Összességében egyet kell értek bírálóval abban, hogy új típusú beavatkozások első eseteinél nem a tréning helyszíne, hanem a tréning program megfelelő felépítése, a helyi implantőrök felkészültsége, valamint a proktorálás minősége a fő meghatározó tényezők.

4., Micra pacemaker mozgásérzékelése

Kérdés: 1, Mivel magyarázzák a különböző tengelyen mérhető érzékelés változását a jobb kamrába ültetett pacemaker kapszula változatlan pozíciója ellenére? 2, Javasolják-e a 3 érzékelő vektor részletes, ismételt vizsgálatát és az akcelerometer ennek alapján történő programozását a beültetést követő 3 hónapban a frekvenciaválasz funkciót igénylő betegeknél? 3, Elegendőnek tartja-e a vizsgálatukban alkalmazott különböző testhelyzet melletti nyugalmi állapot és az 5 perces sétateszt összehasonlítását olyan betegeknél, akik jó

funkcionális állapotuknak köszönhetően ennél tágabb mozgástartományban igényelhetik a frekvenciaválaszt (p. lépcsőzés felfelé és lefelé irányban)?

A Micra pacemaker a beépített 3 tengelyű akcelerométer kiválasztott vektora vagy vektorai által mért pillanatnyi gyorsulási adatokból származtatja a beteg mozgásával arányos értékeket. Megfigyeltük, hogy a beültetést követő első 3 hónapon belül az optimális vektor változhat (összesen 8 esetben, 18%-ban), 3 hónapon túl ezzel szemben további változást nem észleltünk. Humán adatok is arra utalnak, hogy a beültetett eszköz akár már 4 hónap alatt is nagymértékben endotelializálódik (Vámos, 2016). Feltételezésünk szerint az, hogy a készüléket az első hónapokban az endocardiális szövet jelentős mértékben bevonja, ahhoz vezethet, hogy változik a készülék mozgása, vibrációja, ami változást eredményezhet a mozgás érzékelésében.

Amennyiben a pacemaker frekvenciaválasz funkcióját (VVIR) aktiválni kívánjuk, annak bekapcsolásakor javasolt a vektorok részletes bemérése és ennek alapján a megfelelő optimális vektor kiválasztása, mivel az gyári beállításban elsőként választott vektor csak a betegek 65%-nál biztosít megfelelő mozgásérzékelést. A vektor végleges kiválasztását és beállítását adataink alapján a 3 vagy 6 hónapos kontroll során célszerű elvégezni, mivel ezt követően a vektorok minősége már nem változik.

Tekintettel arra, hogy a vizsgálatunk során csak a leírt nyugalmi helyzeteket, valamint könnyű és erőltetett séta terhelést vizsgáltuk, a további terhelési módszerek, mint lépcsőn járás, vagy futószalag terhelés tekintetében egyértelmű választ nehéz adni. Véleményem szerint, mivel a járás, lépcsőn járás, futás során a felsőtest helyzete hasonló, az a vektor, mely járás közben megfelelő működést mutatott, feltehetően lépcsőzés, futás közben is megfelelő lehet. A mozgás érzékelés finomabb beállítása a aktivitási egységek küszöbértékeinek - automatikus vagy manuális – megítélését teheti szükségessé. Tekintettel arra, hogy a Micra pacemakert kapó beteg populáció átlagos életkora 76 ± 7 év, az életkornak megfelelően mérsékelt fizikai terheléssel, számukra az automatikus küszöb beállítások elegendőnek bizonyulhatnak, amennyiben a nyugalmi, az átlagos terhelési és maximális terhelés szívfrekvencia megfelelően van beállítva. Természetesen fiatal, sportban aktív betegek esetén további optimalizálás is szükséges lehet.

Még egyszer köszönöm Professzor Úr fáradozását, s kérem, hogy válaszomat elfogadni szíveskedjék.

Dr. Duray Gábor Zoltán

Budapest, 2022. szeptember 17.

1. Bottle A, Faitna P, Aylin P, Cowie MR. Five-year survival and use of hospital services following ICD and CRT implantation: comparing real-world data with RCTs *SC Heart Fail*. 2021;8:2438-2447. doi: 10.1002/ehf2.13357.
2. El-Chami M, Kowal RC, Soejima K, Ritter P, Duray GZ, Neuzil P, Mont L, Kypta A, Sagi V, Hudnall JH, Stromberg K, Reynolds D. Impact of operator experience and training strategy on procedural outcomes with leadless pacing: Insights from the Micra Transcatheter Pacing Study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2017;40:834-842.
3. El-Chami MF, Al-Samadi F, Clementy N, Garweg C, Martinez-Sande JL, Piccini JP, Iacopino S, Lloyd M, Viñolas Prat X, Jacobsen MD, Ritter P, Johansen JB, Tondo C, Liu F, Fagan DH, Eakley AK, Roberts PR. Updated performance of the Micra transcatheter pacemaker in the real-world setting: A comparison to the investigational study and a transvenous historical control. *Heart Rhythm*. 2018;15:1800-1807.
4. El-Chami MF, Roberts PR, Kypta A, Omdahl P, Bonner MD, Kowal RC, Duray GZ. How to Implant a Leadless Pacemaker With a Tine-Based Fixation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27:1495-1501.
5. Hayes D, Freedman R, Curtis AB, Niebauer M, Neal Kay G, Dinerman J, Beau S. Prevalence of externalized conductors in Riata and Riata ST silicone leads: results from the prospective, multicenter Riata Lead Evaluation Study. *Heart Rhythm*. 2013;10:1778–1782.
6. <https://www.cardiovascular.abbott/us/en/hcp/product-advisories/riata.html>; felkeresve 2022.09.10-én.
7. Lead-Monitoring-Considerations-06252013-US-ID; <https://www.cardiovascular.abbott/us/en/hcp/product-advisories/riata.html>; felkeresve 2022.09.10-én.
8. Reynolds D, Duray GZ, Omar R, Soejima K, Neuzil P, Zhang S, Narasimhan C, Steinwender C, Brugada J, Lloyd M, Roberts PR, Sagi V, Hummel J, Bongiorno MG, Knops RE, Ellis CR, Gornick CC, Bernabei MA, Laager V, Stromberg K, Williams ER, Hudnall JH, Ritter P; Micra Transcatheter Pacing Study Group: A Leadless Intracardiac Transcatheter Pacing System. *N Engl J Med*. 2016;374:533-41.
9. Saxon LA, Hayes DL, Gilliam FR, Heidenreich PA, Day J, Seth M, Meyer TE, Jones PW, Boehmer JP. Long-term outcome after ICD and CRT implantation and influence of remote device follow-up: the ALTITUDE survival study *Circulation*. 2010;122:2359-67. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.960633.
10. Vamos M, Honold J, Duray GZ, Hohnloser SH. MICRA Leadless Pacemaker on Autopsy. *JACC Clin Electrophysiol*. 2016; 2:636-637.